

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-515587

(P2003-515587A)

(43) 公表日 平成15年5月7日 (2003.5.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード ⁷ (参考)
C 0 7 D 209/14		C 0 7 D 209/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
9/20		9/20	4 C 2 0 4
31/404		31/404	
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-541868(P2001-541868)
 (86) (22) 出願日 平成12年11月24日 (2000.11.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年5月24日 (2002.5.24)
 (86) 国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 8 2 8 3
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 4 0 1 8 2
 (87) 国際公開日 平成13年6月7日 (2001.6.7)
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 6 6 1 , 5 7 7
 (32) 優先日 平成12年9月14日 (2000.9.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 特願平11-339547
 (32) 優先日 平成11年11月30日 (1999.11.30)
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 大日本製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
 (72) 発明者 岩田 基数
 大阪府高槻市寺谷町27-26
 (72) 発明者 栗山 輝明
 大阪府東大阪市下六万寺町1丁目10-40-904
 (72) 発明者 藤田 恵美
 滋賀県大津市青山4丁目2-13
 (72) 発明者 藤原 恵一
 京都府京都市西京区大枝北香掛町1丁目5-3 サンシティ桂坂ロイヤル参番館216
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形製剤

(57) 【要約】

本発明により、[3-[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸(化合物A)の結晶、とくに重量累積値50%における粒子径が100μm以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が200μm以下である化合物A結晶を含む固形製剤、好ましくは、化合物A結晶を賦形剤、崩壊剤および結合剤を用いて予め粒状物を調製し、該粒状物を外部添加剤と混合することにより調製される、化合物Aの安定性および均一性に優れた固形製剤が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 $[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]$ 酢酸の結晶。

【請求項2】 粉末X線回折図で、回折角(2θ)において、約5.9、約17.9、約20.5および約24.0度に特徴的な回折ピークを示す $[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]$ 酢酸の結晶。

【請求項3】 重量累積値50%における粒子径が $100\mu m$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $200\mu m$ 以下である、請求項1記載の結晶。

【請求項4】 請求項3記載の結晶を含んでなる粒状物。

【請求項5】 (a)請求項3記載の結晶、(b)賦形剤、(c)崩壊剤および(d)結合剤を含んでなる請求項4記載の粒状物。

【請求項6】 請求項3記載の結晶1重量部に対して賦形剤、崩壊剤および結合剤の総重量が500重量部以下である、請求項5記載の粒状物。

【請求項7】 請求項4記載の粒状物を含有する固形製剤。

【請求項8】 外部添加剤を含有する請求項7記載の固形製剤。

【請求項9】 単位製剤あたりの、請求項3記載の結晶含有量が、 $2mg$ 以下である請求項7記載の固形製剤。

【請求項10】 錠剤である請求項7記載の固形製剤。

【請求項11】 請求項4記載の粒状物を圧縮成型してなる錠剤。

【請求項12】 請求項3記載の結晶の単位製剤あたりの含有量が、 $2mg$ 以下である請求項11記載の錠剤。

【請求項13】 請求項4記載の粒状物に外部添加剤を添加し、その混合物を圧縮成型してなる錠剤。

【請求項14】 請求項3記載の結晶の単位製剤あたりの含有量が、 $2mg$ 以下である請求項13記載の錠剤。

【請求項15】 請求項3記載の結晶を含有することを特徴とする β ,アド

レナリン受容体作動薬。

【請求項 16】 請求項 3 記載の結晶を含有することを特徴とする糖尿病治療剤。

【請求項 17】 請求項 3 記載の結晶を含有することを特徴とする肥満症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、[3-[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸(以下「化合物A」と記載することもある)の結晶、および化合物A結晶を原薬とする製剤に関し、殊に本発明は、製剤の大きさ(容積)、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつその製剤からの原薬の溶出が速やかである固形製剤に関する。

【0002】

背景技術

化合物Aは、アドレナリン受容体選択性に優れ、強い β_2 アドレナリン受容体刺激作用を有し、糖尿病や肥満などの予防・治療薬として有用である(WO96/16938号)。

化合物Aは薬理活性が極めて強く、製剤化する際には、投与単位量当たりの活性化合物含有量が低い低含量製剤とすることが望まれていた。ところが、製剤中の化合物A含有量の低下に伴い、化合物A自体の化学的安定性が著しく低下する現象が認められた。加えて、製剤として利用しやすい大きさを確保するために化合物A以外の添加剤の量を多くしたところ、1製剤あたりの化合物A含有量のバラツキが大きくなり、化合物Aの含有量の均一性が得られないことが判明した。従って、化合物Aの速やかな溶出性が確保された、上記欠点のない化合物Aの製剤が望まれていた。

【0003】

本発明の目的は、製剤の大きさ(容積)、化合物A含有量の均一性および安定性が確保され、かつ化合物Aの溶出が速やかであることを特徴とする、化合物Aの製剤を提供することにある。

【0004】

発明の開示

本発明は下記の種々の態様の発明を包含する。

(1)[3-[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]

アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸結晶(以下「化合物A結晶」と記載することもある);

(2)粉末X線回折図で、回折角(2θ)において、約5.9、約17.9、約20.5および約24.0度に特徴的な回折ピークを示す[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸結晶(以下「化合物A I型結晶」と記載することもある);

(3)重量累積値50%における粒子径が100 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が200 μ m以下である化合物A結晶(以下「原薬」と記載することもある);

(4)上記(3)の結晶(原薬)を含んでなる粒状物;

(5)(a)原薬、(b)賦形剤、(c)崩壊剤および(d)結合剤を含んでなる粒状物、

(6)上記(4)の粒状物を含有する固形製剤;

(7)上記(4)の粒状物を圧縮成型してなる錠剤;

(8)上記(4)の粒状物と外部添加剤を圧縮成型してなる錠剤;

(9)上記(3)の結晶(原薬)を含有することを特徴とする β ,アドレナリン受容体作動薬;

(10)上記(3)の結晶(原薬)を含有することを特徴とする糖尿病治療剤;および

(11)上記(3)の結晶(原薬)を含有することを特徴とする肥満症治療剤。

【0005】

本明細書および特許請求の範囲を通じて、「化合物A結晶」とは[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸の純粋な結晶を意味し、後記のごとく、粉末X線回折図の回折ピークに基づいて、I型結晶(「化合物A I型結晶」という)とII型結晶(「化合物A II型結晶」という)に分けられ、製法によってそれらのI型結晶、II型結晶およびそれらの両結晶形の混合物が得られる。「化合物A結晶」には、これらすべての結晶形が含まれる。

【0006】

また「原薬」とは、上記化合物A結晶であって、重量累積値50%における粒

子径が100 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が200 μ m以下のものを意味する。原薬の好ましい粒子径は、重量累積値50%における粒子径が50 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が150 μ m以下であり、さらに好ましくは、重量累積値50%における粒子径が30 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が100 μ m以下であって、本発明の「原薬」にはこれらすべてのものが含まれる。

【0007】

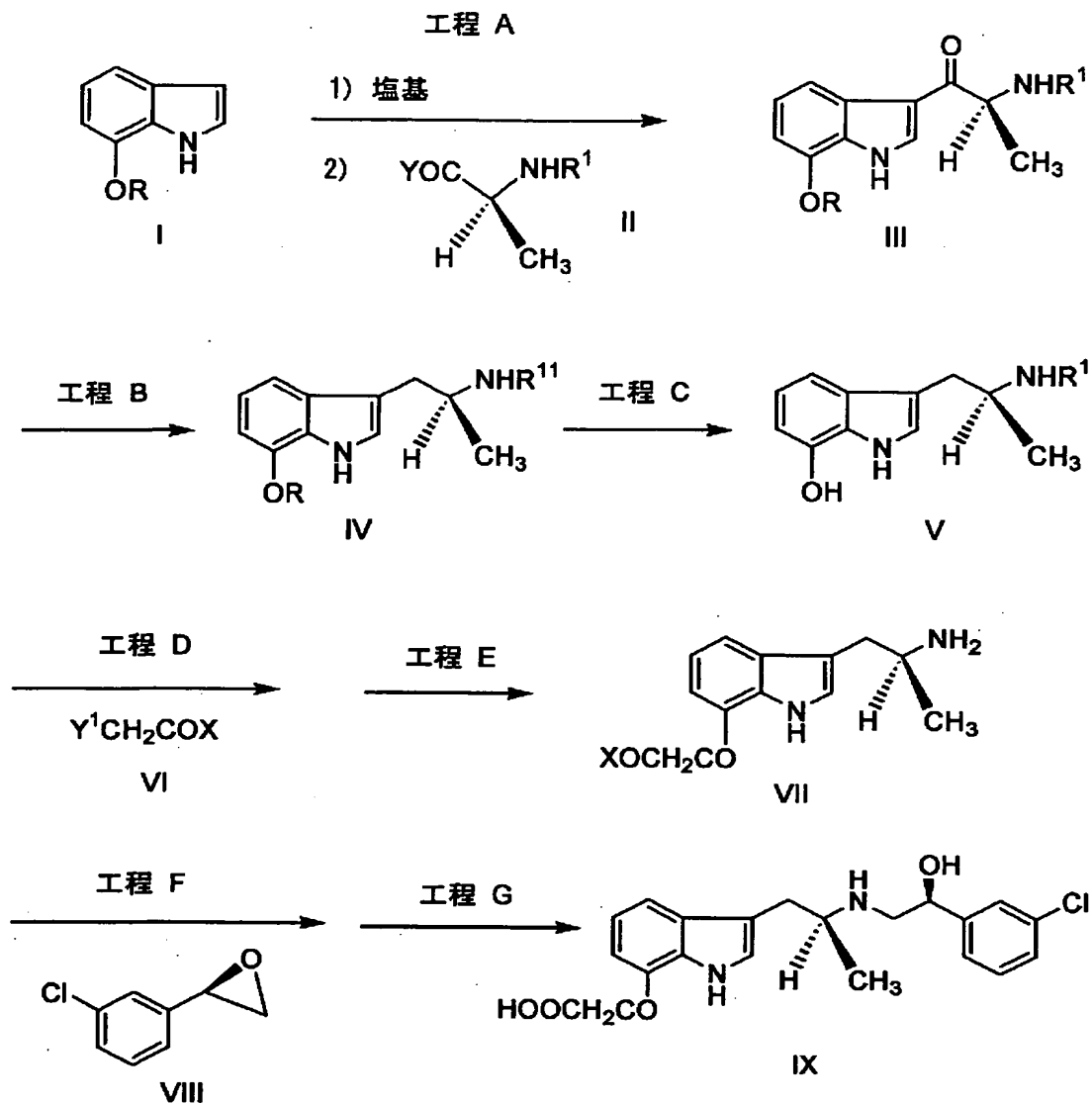
なお、「重量累積値」とは、紛体を粒子サイズに応じて分類し、各サイズ毎の重量を分布の端から積算した値で、紛体の全重量に対する百分率で表したものである。個々の粒子の大きさに分布のある紛体(粒子集合体)の平均径を標記する方法として、「重量累積値50%における粒子径」が一般的に用いられることが多い。また、本明細書および特許請求の範囲を通じて、製剤からの化合物の溶出性に影響を及ぼす粗大な粒子の含有量を規制するための指標として、「重量累積値95%における粒子径」を使用する(Alfonso R. Gennard (Ed.): Particle Size Measurement and Classification, Remington's Pharmaceutical Sciences 17th edition, Part 8 Chapter 89, pp 1588-1589, 1985; Swithenbank, J., Beer, J.M., Taylot, D.S., Abbot, D. and McCreath, G.C.: A laser diagnostics technique for the measurement of droplet and particle size distribution. A IAA Paper no. 76-79 (1976); および Hayashi, S.: A laser small angle scattering instrument for the determination of size and concentration distribution in sprays, (Hirleman, E.D. and others Eds.), Liquid particle Size Measurement Techniques: 2nd Volume, Philadelphia, ASTM, 1990 を参照)。

【0008】

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物A結晶は、下記スキーム1に示す方法で製造することができる。

【化1】



【0009】

即ち、一般式 I (式中、R はフェノール性水酸基の保護基又は $-\text{CH}_2\text{COX}$ で表される基であり、X は低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基又は環状アミノ基を意味する) で表される化合物を塩基の存在下に一般式 II (式中、R' はアミノ基の保護基であり、Y はハロゲン原子を意味する) で表される化合物と反応させることにより一般式 III (式中、R および R' は前掲に同じ) で表される化合物を得、次いで化合物 III を還元剤とさらに反応させることにより一般式 IV (式中、R'' は水素原子又はアミノ基の保護基を意味し、R は前掲に同じ) で表される化合物を得、次いで

(i)一般式 I VにおいてRがフェノール性水酸基の保護基であるときは(一般式 I VにおいてR¹¹が水素原子である化合物は化合物 I Vのアミノ基を再度保護した後)、フェノール性水酸基の保護基を選択的に脱保護して一般式 V(式中、R¹は前掲に同じ)で表される化合物とし、次いで一般式 V I(式中、Y¹はアルコール反応性残基を意味し、Xは前掲に同じ)で表される化合物を反応させた後、アミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより、化合物 V I Iに導くか、または

(i i)一般式 I VにおいてRが $-CH_2COX$ で表される基であり、R¹¹がアミノ基の保護基のときは、アミノ基の保護基を選択的に脱保護することにより、一般式 V I I(式中、Xは前掲に同じ)で表される化合物とし、次いでこの化合物 V I Iに一般式 V I I Iで表される化合物を反応させ、引き続き、加水素分解するか又は酸もしくはアルカリ条件下に加水分解することにより化合物 Aの結晶を効率よく製造できる。

【0010】

本発明化合物 A 結晶の製造方法における用語について以下に説明する。

「低級アルキル基」及び「低級アルキル」は炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味し、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基及びイソブチル基が挙げられ、好ましくはメチル基とエチル基、さらに好ましくはメチル基である。

【0011】

「低級アルコキシ基」は炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基を意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基及びイソプロポキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基及びプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基とエトキシ基である。

【0012】

「モノもしくはジ低級アルキルアミノ基」としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基及びジプロピルアミノ基が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルア

ミノ基及びジプロピルアミノ基、さらに好ましくはジメチルアミノ基とジエチルアミノ基である。

【0013】

「環状アミノ基」は5～7員環の環状アミノ基を意味し、具体例としてはピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基及びホモピペリジニル基が挙げられ、好ましくはピロリジニル基、モルホリニル基及びピペリジニル基、さらに好ましくはピロリジニル基とピペリジニル基である。

【0014】

「フェノール性水酸基の保護基及びアミノ基の保護基」としては、有機合成分野で通常用いられる保護基(例えば T. W. Greene, P. G. M. Muts 著「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, Inc, Second Edition, 1991, 143～170 頁及び309～385 頁参照)が使用され、還元的に脱離するか又は加水分解することにより容易に脱離し得る置換基を意味する。フェノール性水酸基の保護基とアミノ基の保護基の組合せは、どちらか一方の保護基を選択的に除去できるように適宜選択される。

【0015】

「フェノール性水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、フェナシル基、アリル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基が挙げられ、好ましくはメチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基及びアリル基、さらに好ましくはメチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基及びトリフェニルメチル基である。

【0016】

「アミノ基の保護基」としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、9-フ

ルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、フタルイミド基、p-トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、メタンスルホニル基及びベンジル基が挙げられ、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、アセチル基及びトリフルオロアセチル基、さらに好ましくはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基及び9-フルオレニルメトキシカルボニル基である。

【0017】

「アルコール反応性残基」としては、例えばハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等の低級アルキルスルホニルオキシ基及びベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0018】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子である。

【0019】

以下に化合物A結晶の製造方法について詳しく説明する。

工程A：一般式IIIで表される化合物の製造

一般式IIIで表される化合物は、一般式Iで表される化合物に塩基の存在下一般式IIで表される化合物を適当な溶媒中で反応させることによって製造することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、金属アルコキサイド、グリニャール試薬、アルキルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジアルキルアミド等が挙げられる。一般にインドール誘導体を塩基の存在下、求核試薬と反応させると1位置換体と3位置換体の混合物が得られる。3位置換体を優先的に得るにはグリニャール試薬が汎用されることから、本工程においてもグリニャール試薬が好ましい。

【0020】

グリニャール試薬としては、塩化メチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、塩化tert-ブチルマグネシウム、塩化フェニ

ルマグネシウム等が挙げられ、好ましくは臭化メチルマグネシウム、塩化 *tert*-ブチルマグネシウムである。グリニャール試薬の使用量は通常一般式 I の化合物に対して約 1 ～ 約 8 倍モル量、好ましくは約 2 ～ 約 4 倍モル量である。

【 0 0 2 1 】

反応温度は通常約 -50°C ～ 約 30°C 、好ましくは約 -20°C ～ 約 0°C である。本反応は窒素やアルゴン等の不活性ガス雰囲気下に行うことが望ましい。また、本反応で塩化亜鉛、塩化アルミニウム、臭化銅等の無機試薬を添加してもよい。溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられ、これらの溶媒は水を含まない形で用いられる。

【 0 0 2 2 】

一般式 I I で表される化合物は、アミノ基が保護された α -アミノ酸に適当な溶媒中五塩化リン、三塩化リン、三臭化リン等の無機ハロゲン化物又は塩化ホスホリル、塩化チオニル、塩化オキサリル、ホスゲン等の有機ハロゲン化物を反応させることにより製造することができる。ハロゲン化物の使用量は原料に対して約 1 ～ 約 5 倍モル量、好ましくは約 1 ～ 約 2.5 倍モル量である。本反応中に N, N-ジメチルホルムアミドやヘキサメチルホスホリックトリアミドを添加してもよい。反応温度は通常約 0°C ～ 約 200°C 、好ましくは約 25°C ～ 約 130°C である。溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。

【 0 0 2 3 】

工程 B : 一般式 I V で表される化合物の製造

一般式 I V で表される化合物は、一般式 I I I で表される化合物を適当な溶媒中、適当な還元剤で還元することにより製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、ジボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、好ましくは水素化ホウ素アルカリ金属である。また、一般式 I I I で R が $-\text{CH}_2\text{COX}$ である化合物の還元には、R のカルボニル基が還元されない還元剤を選択しな

ければならない。還元剤の使用量は一般式 I I I の化合物に対して約 2 ～ 約 6 倍モル量、好ましくは約 3 ～ 約 4 倍モル量である。反応温度は用いる還元剤の種類によって異なるが、通常約 -80°C ～ 約 150°C 、好ましくは約 25°C ～ 約 150°C である。溶媒としては、用いる還元剤の種類によって適宜選択されるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水等が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

工程 B において、一般式 I V で R がフェノール性水酸基の保護基であり、R¹¹ が水素原子である化合物が得られたときは、当該化合物のアミノ基を再度保護した後次工程 C に付することができる。

アミノ基の保護基の導入はペプチド合成分野の常法(例えば泉谷信夫ら著「ペプチド合成の基礎と実験」丸善、1985、16～40頁参照)に従って行われる。例えば、一般式 I V において R¹¹ が水素原子である化合物と二炭酸ジ t e r t -ブチルを適当な溶媒中、室温下反応させることによって、一般式 I V において R¹¹ が t e r t -ブトキシカルボニル基である化合物を得ることができる。

【 0 0 2 5 】

また、工程 B において、一般式 I V で R が $-\text{CH}_2\text{COX}$ であり、R¹¹ がアミノ基の保護基である化合物が得られたときは、当該化合物は直接工程 E に付することができる。

また、工程 B において、一般式 I V で R が $-\text{CH}_2\text{COX}$ であり、R¹¹ が水素原子である化合物が得られたときは、当該化合物は一般式 V I I で表される化合物と同一であり、直接工程 F に付することができる。

【 0 0 2 6 】

工程 C : 一般式 V で表される化合物の製造

一般式 I V において R¹¹ がアミノ基の保護基であり、R がフェノール性水酸基の保護基である化合物のフェノール性水酸基の保護基の脱保護は、保護基の種類によって適宜選択され、還元的に脱離するか又は加水分解することにより行うことができる。

【 0 0 2 7 】

還元的脱離は加水素分解又は亜鉛末等の金属粉末を用いて行われる。

加水素分解はパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、水素雰囲気下に行われる。反応温度は通常約20℃～約80℃で、常圧又は加圧下で行うことができる。また、水素源としてギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキセン、ヒドラジン等を用いた接触水素移動還元でもできる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、水等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【 0 0 2 8 】

また、加水分解は適当な溶媒中、酸又はアルカリ条件下で行われる。反応温度は保護基の種類によって異なるが、通常約0℃～約150℃である。好ましくは約20℃～約100℃である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトニトリル、水、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、ピペリジン、ピペラジン等の有機塩基等が挙げられ、酸としては、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

工程Dと工程E：一般式V I Iで表される化合物の製造

一般式V I Iで表される化合物は、一般式Vで表される化合物から工程DおよびEを経て製造することができる。

(工程D)

一般式Vで表される化合物と一般式V I Iで表される化合物を適当な溶媒中、付加反応させる。反応温度は用いる原料化合物の種類によって異なるが、通常約50℃～約200℃である。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で又は2種以上を混合し

て用いられる。

【 0 0 3 0 】

本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等の無機塩基及びトリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられる。また一般式V IにおいてY'が塩素又は臭素である化合物を用いるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物及び塩化テトラn-ブチルアンモニウム等のハロゲン化テトラアルキルアンモニウムを添加すると反応は円滑に進行する。

また、本反応を利用すれば、一般式IでRが $-CH_2COX$ である化合物は、ヒドロキシインドールと一般式V Iで表される化合物から同様の方法で製造することができる。

【 0 0 3 1 】

(工程E)

次に工程Dで製造される化合物のアミノ基の保護基を選択的に脱保護して、一般式V I Iで表される化合物を製造することができる。

アミノ基の脱保護は、保護基の種類によって適宜選択され、還元的に脱離するか又は加水分解することにより行うことができる。

還元的脱離は加水素分解又は亜鉛末等の金属粉末を用いて行われる。

加水素分解はパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、水素雰囲気下に行われる。反応温度は通常約20℃～約80℃で、常圧又は加圧下で行うことができる。また、水素源としてギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキセン、ヒドラジン等を用いた接触水素移動還元でもできる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、水等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【 0 0 3 2 】

また、加水分解は適当な溶媒中、酸又はアルカリ条件下に行われる。反応温度は保護基の種類によって異なるが、通常約0℃～約150℃である。好ましくは

約20℃～約100℃である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトニトリル、水、N,N-ジメチルホルムアミド等が単独で、あるいは2種以上を混合して用いられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属又はピペリジン、ピペラジン等の有機塩基挙げられ、酸としては、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

【0033】

工程Fと工程G：式IXで表される化合物の製造

式IXで表される化合物は、一般式VIIで表される化合物から工程FおよびGを経て製造することができる。

(工程F)

一般式VIIで表される化合物と式VIIIで表される化合物を無溶媒又は適当な溶媒中で反応させる。

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約20℃～約150℃、好ましくは約25℃～約100℃である。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド及び1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが挙げられ、これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して用いられる。また、本反応にトリメチルシリルアセトアミド、ビストリメチルシリルアセトアミドを添加してもよい。

【0034】

また、本反応では一般式VIIで表される化合物に代えて、その酸付加塩を使用することもでき、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩が挙げられる。本反応で酸付加塩を用いるときは反応は塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属等の無機塩基及びトリエチルアミン、トリブチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

(工程 G)

式 I X で表される化合物は、工程 F で製造された化合物(X が低級アルキル基である化合物は除く)を引き続き、適当な溶媒中で加水素分解するか又は酸もしくはアルカリ条件下で加水分解することにより製造することができる。

加水素分解はパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、水素雰囲気下に行われる。反応温度は約 20℃～約 80℃で、常圧又は加圧下で行うことができる。また、水素源としてギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキセン、ヒドラジン等を用いた接触水素移動還元でもできる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、水等が挙げられ、それぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

【 0 0 3 6 】

また、加水分解は適当な溶媒中、酸又はアルカリ条件下に行われる。反応温度は用いる原料化合物の種類によって異なるが、通常約 0℃～約 150℃である。好ましくは約 20℃～約 80℃である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、水又はこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

こうして得られた化合物 A 結晶は、粉末 X 線回折図で、回折角(2θ)において、約 5.9、約 17.9、約 20.5 および約 24.0 度の特徴的な回折ピークを示す化合物 A I 型結晶である。

【 0 0 3 8 】

化合物 A I 型結晶を、さらにメタノール等の溶媒を用いて再結晶することによ

り、粉末X線回折図で、回折角(2θ)において、約5.9、約17.5、約20.8および約23.3度に特徴的な回折ピークを示す結晶(「化合物A I I型結晶」)を得ることができるが、化合物A I I型結晶よりも化合物A I型結晶の方が、工業的に容易に製造することができる。

【 0 0 3 9 】

本発明の製剤では、重量累積値50%における粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下である化合物A結晶、即ち原薬が用いられる。好ましくは、重量累積値50%における粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $150\mu\text{m}$ 以下であるものを、さらに好ましくは、重量累積値50%における粒子径が $30\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下であるものを用いる。この条件を充足する原薬を用いることにより、原薬の溶出が速やかな製剤を得ることができる。また原薬は凝集体として得られることもあるので、その凝集体が50%未満で、粒子径分布がほぼ単一分散であることが好ましい。

【 0 0 4 0 】

原薬の粒子径(重量累積値50%及び95%)は、医薬品の粒子径測定に用いられる通常の方法で測定する。すなわち、標準篩法、沈降法、光散乱法、画像解析法等が用いられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 1 】

前述の条件を満足する本発明の原薬は、化合物Aの合成段階における結晶化条件の選択および／または化合物A合成終了後における粉碎処理方法の選択を行うことにより得ることができる。例えば化合物Aの合成終了後にハンマーミル、流体エネルギーミル、遊星ボールミル、振動ボールミル、コニカルボールミル、ローラーミル、またはピンミルを用いて、粉碎機に応じた条件を選択して粉碎することによって得ることができる。または、合成段階で化合物Aの粒子径、凝集率を制御することによっても得ることができる。または、合成段階における析出結晶を水、有機溶媒等の適当な溶媒に溶解し、条件を選択して噴霧乾燥または炭酸ガス超臨界流体中での乾燥を行うことによっても得ることができる。

【 0 0 4 2 】

こうして得られた原薬を製剤化するにあたっては、本発明の原薬を含んでなる粒状物を調製する。

粒状物は(a)原薬に加えて、(b)賦形剤、(c)崩壊剤および(d)結合剤を含むことができるが、必要に応じて流動化剤、滑沢剤等を加えてもよい。

粒状物中の原薬以外の添加剤は原薬と直接接触するので、原薬の配合性上許容されるものを適切に選択し、原薬と適切な比率で配合することが好ましく、これにより原薬の安定性が確保される。粒状物中の原薬以外の添加剤としては、賦形剤、崩壊剤および結合剤が挙げられるが、必要に応じて流動化剤、滑沢剤等を添加剤として用いてもよい。

【 0 0 4 3 】

粒状物中原薬以外の添加剤は、原薬1重量部に対して、通常500重量部以下で、好ましくは300重量部以下り、さらに好ましくは、100重量部以下である。

【 0 0 4 4 】

賦形剤としては、例えば乳糖、トウモロコシデンプン、スクロース、トレハロース、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、エチルセルロースが、崩壊剤としては、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース・カルシウム、クロスカルメロースナトリウムが、結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カルメロースナトリウムが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

流動化剤、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、軽質無水ケイ酸、タルクなどが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムを用いる場合は、製剤全重量に基づいて1%~5%重量部、好ましくは1%~4%重量部、さらに好ましくは1.5%~3%重量部を添加することができる。

【 0 0 4 6 】

粒状物の調製は、原薬と賦形剤の一部または全部とを、予め混合篩過あるいは混合粉碎を行って予備混合粉末としておくことが好ましく、これに残りの添加剤を加えて必要に応じて造粒または整粒することにより行う。これにより、原薬含

有量の均一性が確保される。

【 0 0 4 7 】

混合篩過は、例えば24～60メッシュの目開きの篩を用い手作業で行うか、オシレーター等の適当な混合能力を持つ篩過装置を用いて行うことができる。

混合粉碎は、例えばハンマーミル等の粉碎装置を用いて行うことができる。

造粒は、例えば湿式造粒法で、流動層造粒乾燥機、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機を用いて行うことができる。

【 0 0 4 8 】

こうして調製された粒状物の粒子径は、通常、重量累積値50%において350 μ m以下で、かつ重量累積値95%において1400 μ m以下である。好ましくは、重量累積値50%において300 μ m以下で、かつ重量累積値95%において1000 μ m以下であり、さらに好ましくは、重量累積値50%において250 μ m以下で、かつ重量累積値95%において800 μ m以下である。このような好適な粒子径の粒状物を用いることにより、原薬含有量の均一性がさらに確保される。

原薬の粒子径(重量累積値50%及び95%)は、医薬品の粒子径測定に用いられる通常の方法で測定する。すなわち、標準篩法、沈降法、光散乱法、画像解析法等が用いられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 9 】

本発明の固形製剤は、こうして得られた粒状物を含有する。固形製剤としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、坐剤、粘着性テープ等の外用剤が挙げられる。

固形製剤には粒状物のみを含有していてもよいが、単位投与量あたりの原薬含有量が2mg以下の低含量製剤においては、原薬の十分な安定性を確保し、かつ適当な大きさ(通常直径4～10mm、25～300mg)を確保するために、粒状物に外部添加剤を添加することにより製剤容積(重量)の増量を行うことが好ましい。

【 0 0 5 0 】

外部添加剤としては、粒状物の製造に使用できる賦形剤、崩壊剤、結合剤など

の添加剤に加え、賦形剤としてさらに結晶セルロースを用いることができる。

原薬含有量の均一性を確保するためには、外部添加剤の含量を、粒状物1重量部に対して0.01～100重量部、好ましくは0.10～50重量部、さらに好ましくは0.15～10重量部とする。

【 0 0 5 1 】

製剤化にあたって、外部添加剤は外部添加剤の混合物をそのまま、また外部添加剤は、予め粒状物と同程度の粒子径に造粒または整粒して外部添加剤粒状物とした後、原薬含有粒状物と混合してもよい。造粒または整粒する場合に、外部添加剤粒状物の結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カルメロースナトリウムを用いることができる。粒状物と外部添加剤とを混合する際に、流動化剤および／または滑沢剤を用いてもよい。

【 0 0 5 2 】

また、粒状物と外部添加剤は混合せずに圧縮成型して、有核錠または多層錠としてもよい。この場合の外部添加剤としては、例えば結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとステアリン酸マグネシウムおよび／または硬化ヒマシ油とを用いることができる。さらに、軽質無水ケイ酸および／またはタルクを用いてもよい。必要に応じて、さらに結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはプルランを用いてもよい。

【 0 0 5 3 】

粒状物あるいは粒状物と外部添加剤の混合物を錠剤化する場合、圧縮成型する際に発生しやすい打錠時のスティッキングを抑制するために、粒状物あるいは粒状物と外部添加剤の混合物に、1%～5%重量部のステアリン酸マグネシウムまたは硬化ヒマシ油を添加することが好ましく、これを適当な錠剤機により圧縮成型することにより錠剤とすることができる。

【 0 0 5 4 】

更に、味のマスキング、錠剤強度の向上、あるいは服用性、使用性の改善を目的として、適当な高分子等を用いて剤皮を施すことにより、フィルムコート錠と

することができる。高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ジメチルアミノエチルメタクリル酸－メチルアクリル酸コポリマー、およびエチルアクリル酸－メチルメタクリル酸コポリマーを使用することができる。必要に応じ高分子の可塑剤として、例えば、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート(トリアセチン)、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、または流動パラフィンを剤皮成分中に添加することができる。このほか、遮光あるいは識別性の向上を目的として、適当な着色剤を剤皮成分中に添加することができる。着色剤としては、例えば、黄色4号、黄色5号、青色1号、青色2号等の水溶性合成色素、これらのアルミニウムレーキ類、タルク、酸化チタン、酸化鉄類、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、あるいはリボフラビン、カルミン、ターメリック色素を添加してもよい。更に、嗜好性を向上させるために、甘味料、香料等を添加してもよい。

【 0 0 5 5 】

このほか、上記と同様の目的で糖衣錠としてもよい。糖衣皮膜は、主成分のスクロースあるいはソルビトール等の他に、炭酸カルシウム、タルクあるいは酸化チタン等に加え、結合剤として、例えば、ゼラチン、アカシアゴム、ポリビニルアルコールのほか、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体を使用でき、必要に応じて着色剤として、例えば、黄色4号、黄色5号、青色1号、青色2号等の水溶性合成色素、これらのアルミニウムレーキ類、タルク、酸化チタン、酸化鉄類、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、あるいはリボフラビン、カルミン、ターメリック色素を添加してもよい。更に、嗜好性を向上させるために甘味料または香料を添加してもよい。

【 0 0 5 6 】

粒状物あるいは粒状物と外部添加剤の混合物は、そのまま細粒剤、顆粒剤または散剤としてもよい。また、ゼラチンカプセル等に充填してカプセル剤としても

よい。この場合の外部添加剤としては、乳糖、トウモロコシデンプン、スクロース、トレハロース、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトールおよび／またはエチルセルロースと、ステアリン酸マグネシウムおよび／または硬化ヒマシ油とを用いることができる。さらに、軽質無水ケイ酸および／またはタルクを用いてもよい。顆粒剤の場合には、造粒後、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カルメロースナトリウムを、顆粒用賦形剤として添加することもできる。

【 0 0 5 7 】

更に必要ならば、徐放化の目的で、原薬を含有する粒状物あるいは錠剤に、高分子あるいは油脂等から成る薬物溶出制御皮膜を施すことにより、膜制御型の徐放錠剤とすることができる。被膜成分としては、例えば、ミツロウ、カルナウバロウ、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、脂質・油脂類、セラック等の樹脂、エチルセルロース等のセルロースエステル類、アクリル酸エステル類を使用できる。必要に応じ高分子の可塑剤として、例えば、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート(トリアセチン)、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、流動パラフィンを剤皮成分中に添加することができる。また、薬物溶出が制御された粒状物については、更に、圧縮成形して錠剤とすることもできる。

【 0 0 5 8 】

粒状物及び錠剤の製造時に、同様の上記の高分子あるいは油脂等の薬物溶出制御成分を賦形剤とともに配合すれば、マトリックス制御型の徐放製剤を得ることができる。また、薬物溶出が制御された粒状物については、要すれば、更に、圧縮成形して錠剤とすることもできる。

【 0 0 5 9 】

このようにして製造した本発明の固形製剤は、必要に応じて、適切な材質によりブリスター包装、ヒートシール包装、あるいは瓶包装されるが、特にこれらに限定されるものではない。また、必要に応じて本発明の固形製剤はシリカゲル等適当な乾燥剤を包装中に封入してもよい。

【0060】

薬理試験

本発明の原薬についてヒト β アドレナリン受容体に対する作用を調べた。

ヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体の高度発現細胞株は、WO96/16938号公報に記載の方法に従って調製した。ヒト β_1 アドレナリン受容体の高度発現細胞株は、WO00/44721号公報に記載の方法に従って調製した。

【0061】

試験例：ヒト β_1 アドレナリン受容体の刺激作用

ヒト β_1 アドレナリン受容体の高度発現細胞株CHO/pKREX10-36を10%ウシ胎児血清及び200 μ g/mlのG-418を含むMEM-Dulbecco培地で2~3日間培養し、培地を除去後0.5mM EDTAを含むリン酸緩衝化生理食塩水中で37℃で10分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離によりCHO/pKREX10-36細胞を集め、1mMアスコルビン酸及び1mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むHanks'平衡塩液(ICN Biomedicals)中に約 5×10^6 細胞/mlになるように懸濁した。この懸濁液100 μ lと、試験化合物を同平衡塩液500 μ l中で混合し、37℃で30分間反応させた後、5分間の煮沸により反応を停止した。反応液を遠心分離した後、上清中のサイクリックAMP量をcAMP EIA System(Amersham)を用いて測定した。

同様に、ヒト β_1 アドレナリン受容体の高度発現細胞株CHO/pKREX10-36の代わりに、ヒト β_1 アドレナリン受容体高度発現細胞株CHO/pKREX21-8もしくはヒト β_1 アドレナリン受容体高度発現細胞株CHO/pKREX23-30を用いて同様の操作を行い、サイクリックAMP量を測定した。

反応混合液に 10^{-6} M(-)-イソプロテレノールを添加時又は非添加時のサイクリックAMP量をそれぞれ100%、0%とし、本発明の製剤における原薬添加時(10^{-6} ~ 10^{-11} M)の最大のサイクリックAMP量の相対値を内因活性(I.A.)として算出した。また、各化合物の濃度-反応曲線から最小二乗法により50%のサイクリックAMP蓄積を引き起こす濃度であるEC₅₀値も算出した。

結果を表1に示す。

【 0 0 6 2 】

【 表 1 】

表1

試験 化合物	ヒト β_3 、 β_2 及び β_1 アドレナリン受容体刺激作用					
	β_3 受容体		β_2 受容体		β_1 受容体	
	EC ₅₀ 値(nM)	I. A. (%)	EC ₅₀ 値(nM)	I. A. (%)	EC ₅₀ 値(nM)	I. A. (%)
A*	0.27	110	21	45	3.5	83
IP**	10	100	4.2	100	0.46	100

表註)* 原薬を意味する；**(-)-イソプロテレノール

【 0 0 6 3 】

本試験では、EC₅₀値が低く、かつI. A.値が高い化合物は、ヒト β アドレナリン受容体に対する刺激作用が強いと評価される。従って、表1から明らかなように、本発明の製剤における原薬はヒト β_3 アドレナリン受容体に対して強い刺激作用が認められるが、ヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対する刺激作用は弱い。

【 0 0 6 4 】

以上の結果から、本発明の原薬はアドレナリン受容体選択性に優れたヒト β_3 アドレナリン受容体作動薬としてその効果が期待される。

【 0 0 6 5 】

本発明の原薬は、 β_3 アドレナリン受容体作動薬として、肥満、糖尿病、高脂血症、過敏性腸症候群、急性又は慢性下痢、頻尿、尿失禁、尿路結石等の予防及び治療剤として有用である。また、本発明の原薬は消化性潰瘍、急性又は慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善薬としても有用である。

【 0 0 6 6 】

本発明の原薬は β_3 アドレナリン受容体作動薬として使用する場合、経口投与

、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量としては、投与方法、患者の症状・年齢、処置形式(予防又は治療)等により異なるが、通常 $0.0002\text{ mg/kg/日} \sim 0.02\text{ mg/kg/日}$ 、好ましくは $0.001\text{ mg/kg/日} \sim 0.02\text{ mg/kg/日}$ である。

【0067】

実施例

以下に製造例、試験例、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0068】

製造例 1：化合物 A 結晶の製造

化合物の確認は元素分析、質量スペクトル、赤外線(IR)吸収スペクトル、水素核磁気共鳴($^1\text{H-NMR}$)スペクトルの解析等及び旋光度の測定により行った。また、光学純度の測定は高速液体クロマトグラフィーにより行った。

また、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

Fmoc：9-フルオレニルメトキシカルボニル基、

Ala：アラニン残基、

J：結合定数、

s：一重線、

d：二重線、

dd：二重の二重線、

t：三重線、

q：四重線、

m：多重線、

br：ブロード。

【0069】

(1)：(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドール・シュウ酸塩の製造

(第1工程)

Fmoc-D-Ala-OH(23.35 g、75ミリモル)、塩化メチレン(2

40 ml)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.39 ml)の懸濁液に室温攪拌下塩化オキサリル(7 ml、80ミリモル)を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、Fmoc-D-Ala-Clを含む固体を得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

[0070]

(第2工程)

市販の7-ベンジルオキシインドール(11.2 g、50ミリモル)の塩化メチレン(100 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテルの3モル溶液(50 ml、150ミリモル)を加えた。室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。この反応液に、氷冷下第1工程で得たFmoc-D-Ala-Clの塩化メチレン(200 ml)溶液を滴下した。室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。氷冷下5%塩酸水溶液(100 ml)を加え15分間攪拌した。有機層を分取し、水洗(100 ml)した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(R)-7-ベンジルオキシ-3-[[2-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)アミノ]プロピオニル]インドールを含む油状物(40.05 g)を得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

[0071]

(第3工程)

第2工程で得た油状物のアセトニトリル(100 ml)-2-プロパノール(15.03 ml)の混合溶液に、室温攪拌下水素化ホウ素ナトリウム(5.67 g、150ミリモル)を少しずつ添加した後5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後メタノール(100 ml)を滴下した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣に酢酸エチル(250 ml)と水(100 ml)を加え攪拌した。有機層を分取し、水洗(100 ml)した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機物を除去した後室温攪拌下シュウ酸(4.50 g、50ミリモル)の酢酸エチル(45 ml)溶液を加えた。析出結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄、乾燥して標記化合物(11.2 g、61%)を白色結晶として得た。融点：206~208℃

$[\alpha]_D^{25} = -46.2^\circ$ (c = 1.0、N,N-ジメチルホルムアミド)；

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(200 MHz、DMSO- d_6 、 δ ppm)：1.14 (3H,

d, $J=7\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 3.42 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.94 (4H, br), 6.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.11-7.22 (2H, m), 7.32-7.48 (3H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 11.11 (1H, s).

[0 0 7 2]

(2): (R)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドールの製造

炭酸カリウム(28g)、水(500ml)及び酢酸エチル(250ml)の混合液に上記(1)で製造した(R)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドール・シュウ酸塩(50g、135ミリモル)を加え攪拌した。次いで、氷冷攪拌下、二炭酸ジtert-ブチル(29.5g、135ミリモル)を加えた後室温で3時間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水(150ml)で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にn-ヘキサン(150ml)を加えた。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物(47.2g、92%)を白色結晶として得た。融点: 94~95℃

$[\alpha]_D^{25} = -21.0^\circ$ (c = 1.0、メタノール);

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz、 CDCl_3 、 δ ppm): 1.11 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.83 (1H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=5.1\text{Hz}$), 4.00 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.24 - 7.51 (5H, m), 8.30 (1H, s).

光学純度: 98.5% ee [分析条件: カラム(CHIRALPAK AD(直径4.6mm×250mm: ダイセル化学工業株式会社製))、移動相(n-ヘキサン/イソプロパノール=70:30)、流速(0.8ml/分)、温度(25℃)、検出波長(254nm)、保持時間(8.8分)]

[0 0 7 3]

(3): N,N-ジエチル-[3-[(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]アセタミドの製造

上記(2)で製造した(R)-7-ベンジルオキシ-3-(2-tert-ブトキ

シカルボニルアミノプロピル)インドール(10 g、26.3ミリモル)のメタノール(100 ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.5 g)を氷冷攪拌下に添加し、室温常圧で水素雰囲気下に2時間水素添加した。理論量の水素を吸収後触媒を除去し、溶媒を減圧留去した。残渣にアセトン(60 ml)を加え溶解した後炭酸カリウム(4.54 g)、N,N-ジエチルクロロアセタミド(4.72 g、31.6ミリモル)及びヨウ化カリウム(0.55 g)を加え、4時間加熱還流した。反応液を氷冷後不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム(100 ml)及び水(100 ml)を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテル(30 ml)を加えた。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物(10.7 g、100%)を白色結晶として得た。融点：142℃

$[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$ (c = 1.0、メタノール)；

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300 MHz、 CDCl_3 、 δ ppm)：1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.83 (1H, dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 3.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.44 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (1H, br), 4.45 (1H, br), 4.80 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.41 (1H, s).
光学純度：>99% ee [分析条件：カラム(CHIRALPAK AD(直径4.6 mm×250 mm：ダイセル化学工業株式会社製))、移動相(n-ヘキサン/イソプロパノール=50:50)、流速(0.8 ml/分)、温度(25℃)、検出波長(254 nm)、保持時間(6.6分)]

[0074]

(4)：N,N-ジエチル-[3-[(2R)-アミノプロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]アセタミドの製造

上記(3)で製造したN,N-ジエチル-[3-[(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]アセタミド(12 g、29.7ミリモル)のアセトニトリル(120 ml)溶液にシュウ酸(10.71 g、119ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。氷冷後析出結晶を濾取、

アセトニトリルで洗浄した。得られた結晶に10%炭酸カリウム水溶液(50 ml)及びクロロホルム(120 ml)を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテル(30 ml)を加えた。析出結晶を濾取し、乾燥して標記化合物(6.84 g、75%)を白色結晶として得た。融点: 133℃

$[\alpha]_D^{25} = -46.3^\circ$ (c = 1.0、メタノール);

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300 MHz、 CDCl_3 、 δ ppm): 1.16 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40-2.00 (2H, br), 2.64 (1H, dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.18 (1H, m), 3.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.44 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.80 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.42 (1H, s).

光学純度: >99% ee [分析条件: カラム(CHIRALPAK AD (直径4.6 mm × 250 mm: ダイセル化学工業株式会社製))、移動相(n-ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン = 85:15:0.8)、流速(1.0 ml/分)、温度(25℃)、検出波長(254 nm)、保持時間(19.9分)]

[0075]

(5): N,N-ジエチル-[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]アセタミドの製造

上記(4)で製造したN,N-ジエチル-[3-[(2R)-アミノプロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]アセタミド(21 g、69.2ミリモル)のアセトニトリル(42 ml)溶液に(R)-3-クロロスチレンオキサイド(11.77 g、76.1ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。氷冷後ジイソプロピルエーテル(168 ml)を加え、析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物(16.99 g、54%)を白色結晶として得た。一方、未反応出発物質を含む濾液を減圧下に濃縮乾固した後、残渣に再度アセトニトリル(21 ml)と(R)-3-クロロスチレンオキサイド(1.07 g、6.9ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。氷冷後イソプロピルエーテル(63 ml)を加え、析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物(2.

8.6 g、9%)を得た。融点：120～121℃

$[\alpha]_D^{25} = -69.1^\circ$ ($c = 1.0$ 、メタノール)；

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300 MHz、 CDCl_3 、 δ ppm)：1.11 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.16 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 2.81 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz), 3.00 (1H, m), 3.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.12-7.30 (4H, m), 7.34 (1H, s), 9.60 (1H, s).

[0 0 7 6]

(6)：[3-[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸(化合物A)の製造

上記(5)で製造したN,N-ジエチル-3-[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]アセタミド(4 g、8.7ミリモル)を水酸化カリウム(1.96 g、34.9ミリモル)の50%エタノール水溶液(32 ml)に加え、3時間加熱還流した。室温まで放冷後、酢酸(2.3 g、38.4ミリモル)に溶解し、室温で一晩攪拌した。析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物(3.1 g、88%)を白色結晶として得た。融点：230～231℃

$[\alpha]_D^{25} = -24.4^\circ$ ($c = 1.0$ 、1 N水酸化ナトリウム水溶液)；

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(200 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 δ ppm)：0.93 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2.61 (1H, m), 2.80 - 3.22 (4H, m), 4.54 (2H, s), 4.90 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6.89 - 7.02 (2H, m), 7.28 - 7.40 (3H, m), 7.46 (1H, s), 11.01 (1H, s).

光学純度：>99% ee [分析条件：カラム(CHIRAL-AGP(直径4.0 mm×100 mm：信和化工株式会社製))、移動相((20 mM Na_2HPO_4 + 2 mM 亜硫酸水素テトラブチルアンモニウム)水溶液(pH 7.0)：イソプロパノール=98：2)、流速(0.7 ml/分)、温度(30℃)、検出波長(220 nm)、保持時間(27.4分)]

【 0 0 7 7 】

こうして得られた化合物 A 結晶の X 線回折パターンは、理学電機社製の R I N T 1 0 0 0 型粉末 X 線回折装置により管電圧 3 0 キロボルト、管電流 2 0 ミリアンペアで C u K α 線を用いて回折角度 (2θ) を測定した。その回折図は図 1 に示す通りであった。化合物 A 結晶の粉末 X 線回折図における回折角度は、約 5.9、約 17.9、約 18.8、約 20.5、約 23.3、約 24.0 および約 24.9 度であり、約 5.9、約 17.9、約 20.5 および約 24.0 度に特徴的な回折ピークを示した。回折角度 (2θ) の値は標準的な精度を有している。

【 0 0 7 8 】

製造例 2 : 化合物 A I I 型結晶の製造

製造例 1 で得られた化合物 A I 型結晶 (1 0 0 m g) にメタノール (3 5 m l) を加え、1 0 0 ℃ の水浴上で加温溶解し、析出結晶を濾取、乾燥して化合物 A I I 型結晶を得た。

こうして得られた化合物 A I I 型結晶の X 線回折パターンは、理学電機社製の R I N T U L T I M A 型粉末 X 線回折装置により管電圧 4 0 キロボルト、管電流 3 0 ミリアンペアで C u K α 線を用いて回折角度 (2θ) を測定した。その回折図は図 2 に示す通りであった。化合物 A I I 型結晶の粉末 X 線回折図における回折角度は、約 5.9、約 17.5、約 19.4、約 20.8、約 23.3、約 24.0 および約 24.9 度であり、約 5.9、約 17.5、約 20.8 および約 23.3 度の特徴的な回折ピークを示した。回折角度 (2θ) の値は、標準的な精度を有している。

【 0 0 7 9 】

製造例 3 : 原薬の製造

(1) 製造例 1 で得た化合物 A I 型結晶をハンマーミル [サンプルミル A P - S 型 (ホソカワミクロン製、日本)] を用い、スクリーン孔径 0.7 m m で粉碎した。

(2) また、製造例 1 で得た化合物 A I 型結晶を流体エネルギーミル [シングルトラックジェットミル F S - 4 型 (セイシン企業製、日本)] を用い、圧縮圧 7 k g f / c m² で粉碎した。

(3) これらの粉碎物の各々について、レーザー回折式粒度分布測定装置 H E L O

S & R O D O S (登録商標) (S Y M P A T E C G m b H 社製、ドイツ)を用いて乾式分散法(分散圧1気圧)における体積基準の粒度分布から、重量累積値50%及び95%における粒子径を求めた。(1)で得た結晶は、重量累積値50%における粒子径が $21\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $75\mu\text{m}$ 以下であった。(2)で得た結晶は重量累積値50%における粒子径が $1.7\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $3.8\mu\text{m}$ 以下であった。いずれの粉碎方法によっても、重量累積値50%における粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下である化合物A結晶が得られた。

【0080】

試験例1：原薬の粒子径

表2に示す処方に従って、原薬または未粉碎の化合物A結晶、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、攪拌下、水を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い粒状物とした。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型することにより、1錠あたり原薬または未粉碎の化合物A結晶を1mgの割合で含有する錠剤を得た。原薬としては、ハンマーミル[サンプルミルAP-S型(ホソカワミクロン製、日本)]を用い、スクリーン孔径 0.7mm または 1.0mm で粉碎するか、または流体エネルギーミル[シングルトラックジェットミルFS-4型(セイシン企業製、日本)]を用い、圧縮圧 $7\text{kgf}/\text{cm}^2$ で粉碎した、表3に示す種々の粒子径のものを用いた。こうして得られた各錠剤の溶出試験を第13改正日本薬局方(パドル法、 50rpm 、水 37°C 、 900ml)に従って実施し、15分後の溶出率を測定することにより、原薬の粒子径と溶出との関係性を評価した。結果を表3に示す。

【0081】

【表2】

表 2

成 分		重量(m g)
粒状物	原薬または未粉碎の化合物 A 結晶	1
	乳糖	70
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
外部添加剤	結晶セルロース	15
	ステアリン酸マグネシウム	1
	軽質無水ケイ酸	0.5
合計		100

【 0 0 8 2 】

【 表 3 】

表 3

	粉碎方法	重量累積値 50%の粒子径 (μ m)	重量累積値 95%の粒子径 (μ m)	15 分後の 溶出率 (%)
試験例 1-1	流体エネルギーミル	1.7	3.8	100
試験例 1-2	ハンマーミル(孔径 0.7mm)	9.4	43	97
試験例 1-3	ハンマーミル(孔径 0.7mm)	17	42	100
試験例 1-4	ハンマーミル(孔径 0.7mm)	21	75	99
試験例 1-5	ハンマーミル(孔径 0.7mm)	12.5	45	100
試験例 1-6	ハンマーミル(孔径 1.0mm)	45	144	96
比較例 1-1	未粉碎	85	366	60

【 0 0 8 3 】

重量累積値50%における粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下である原薬を用いた錠剤は、15分後の溶出率がほぼ100%であり、良好な溶出性を示した。

【0084】

試験例2：粒状物中の原薬と原薬以外の添加剤との構成重量比

原薬(試験例2-1および比較例2-1では前記試験例1-3で用いたもの、試験例2-2では前記試験例1-2で用いたもの)、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、流動層造粒乾燥機を用いてヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を噴霧し、造粒・乾燥を行って粒状物を調製した。この時、表4に示すように、原薬1重量部に対する原薬以外の添加剤を、82.5重量部(試験例2-1)、417重量部(試験例2-2)および834重量部(比較例2-1)の3種類の粒状物を調製した。これら3種の粒状物に対し、各々一定量の結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型して錠剤を得た。これらの錠剤を 40°C -75%RH(相対湿度)の条件下に4カ月間保存した後、原薬由来の総分解物量を測定し、初期値からの増加量を求めた。結果を表5に示す。

【0085】

【表4】

表 4

	成 分	試験例 2-1	試験例 2-2	比較例 2-1
粒状物	原薬	1	0.2	0.1
	乳糖	70	70.8	70.9
	低置換度ヒト・ロキシフ・ロビ・ルセルロース	10	10	10
	ヒト・ロキシフ・ロビ・ルセルロース	2.5	2.5	2.5
外部 添加剤	結晶セルロース	15	15	15
	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1
	軽質無水ケイ酸	0.5	0.5	0.5
合計 (mg)		100	100	100
粒状物中の、原薬 1 重量部に対する原薬以外の添加剤重量部		82.5	417	834

【 0 0 8 6 】

【 表 5 】

表 5

	試験例 2-1	試験例 2-2	比較例 2-1
総分解物増加量 (%)	0.20	0.69	1.45

【 0 0 8 7 】

試験例 2-1 および 2-2 の錠剤は、原薬 1 重量部に対する原薬以外の添加剤重量が 500 重量部を超える比較例 2-1 の錠剤と比較して、明らかに総分解物生成量が少なく、よって、試験例 2-1 および 2-2 の錠剤は原薬自体の化学的安定性が高いことがわかる。

【 0 0 8 8 】

試験例 3 : 粒状物中の原薬と原薬以外の添加剤との構成重量比

表 6 に示す処方に従って、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い、外部添加剤粒状物を得た。

【 0 0 8 9 】

【表 6】

表 6

成分		重量(mg)
外部添加剤 粒状物	乳糖	71
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
合計		83.5

【 0 0 9 0 】

原薬(前記試験例 1 - 4 で用いたもの)、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行って粒状物を調製した。これにより、原薬 1 重量部に対する原薬以外の添加剤を、416.5 重量部(試験例 4 - 1、試験例 4 - 2)、1001 重量部(比較例 4 - 1)、1251.5 重量部(比較例 4 - 2)含有する 4 種類の粒状物を得た。これら 4 種の粒状物に、前述の表 6 に示す処方に従って得た外部添加剤粒状物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型して、1錠当たり原薬を 0.1 mg 含有し、かつ、粒状物 1 重量部に対して外部添加剤を 1.87 重量部含有する錠剤(試験例 3 - 1)、1錠当たり原薬を 0.2 mg 含有し、かつ、粒状物 1 重量部に対して外部添加剤を 2.59 重量部含有する錠剤(試験例 3 - 2)、1錠当たり原薬を 0.1 mg 含有し、かつ、粒状物 1 重量部に対して外部添加剤を 0.20 重量部含有する錠剤(比較例 3 - 1)、1錠当たり原薬を 0.2 mg 含有し、かつ、粒状物 1 重量部に対して外部添加剤を 0.20 重量部含有する錠

剤(比較例3-2)を得た。これらの錠剤を40℃-75%RH(相対湿度)の条件下に1カ月間保存した後、高速液体クロマトグラフ法により原薬由来の総分解物を測定し、初期値からの増加量を求めた。結果を表8に示す。

【0091】

【表7】

表7

	成分	試験例 3-1	試験例 3-2	比較例 3-1	比較例 3-2
粒状物	原薬	0.1	0.2	0.1	0.2
	乳糖	35.4	70.8	85.1	212.8
	低置換度ヒト [*] ロキシ フ [*] ロビ [*] ルセルロース	5	10	12	30
	ヒト [*] ロキシフ [*] ロビ [*] ル セルロース	1.25	2.5	3	7.5
外部 添加剤	外部添加剤 粒状物	58.45	167	—	—
	結晶セルロース	18	45	18	45
	ステアリン酸マグネシウム	1.2	3	1.2	3
	軽質無水ケイ酸	0.6	1.5	0.6	1.5
合計(mg)		120	300	120	300
粒状物中の、原薬1重量 部に対する原薬以外の添 加剤重量部		416.5	416.5	1001	1251.5
粒状物1重量部に対する 外部添加剤の重量部		1.87	2.59	0.20	0.20

【0092】

【表8】

表 8

	試験例3-1	試験例3-2	比較例3-1	比較例3-2
総分解物 増加量(%)	0.75%	0.83%	1.31%	1.76%

【 0 0 9 3 】

試験例 3 - 1、3 - 2 の錠剤は、比較例 3 - 1、3 - 2 の錠剤と比較して、明らかに総分解物質増加量が少なく、試験例 3 - 1 および 3 - 2 の錠剤は原薬自体の化学的安定性が高い錠剤であることがわかった。

【 0 0 9 4 】

試験例 4：粒状物調製時の予備混合

表 9 に示す処方に従って、1 錠あたり原薬(前記試験例 1 - 5 で用いたもの)を 0.05mg の割合で含有する錠剤を得た。粒状物の調製に際し、混合篩過(50 メッシュの目開きのステンレス篩＝試験例 3 - 1)または粉碎装置(ハンマーミル＝試験例 3 - 2)を用いて、原薬を予め乳糖と混合粉碎し、これに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースを加え、攪拌下、水を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行って粒状物を調製した。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型することにより錠剤を得た。得られた各錠剤を第 13 改正日本薬局方含量均一性試験法(含量均一性判定値が 15% 以下で適合と判断する)に付して、錠剤の含量均一性を測定した。結果を表 10 に示す。

【 0 0 9 5 】

【表 9】

表9

成 分		重量(m g)
粒状物	原薬	0.05
	乳糖	17.7
	低置換度ヒト・ロキシフ・ロビ・ルセルロース	2.5
	ヒト・ロキシフ・ロビ・ルセルロース	0.625
外部添加剤	結晶セルロース	3.75
	ステアリン酸マグネシウム	0.25
	軽質無水ケイ酸	0.125
合 計		25

【0096】

【表10】

表10

	試験例4-1	試験例4-2
予備混合方法	ステンレス篩	ハンマーミル
含量均一性判定値(%)	10.0	4.0

【0097】

第13改正日本薬局方含量均一性試験法では、含量均一性判定値が15%以下で適合と判断される。従って、試験例4-1および試験例4-2の錠剤では含量均一性判定値はいずれも15%以下であり、これらの錠剤では原薬含有量の均一性が確保されていた。

【0098】

実施例1

表11に示す処方に従って、1錠あたり原薬(前記試験例1-3で用いたもの)を1mgの割合で含有する錠剤を得た。粒状物の調製に際し、ハンマーミルを用いて原薬を予め乳糖と篩過混合し、これに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースを加え、攪拌下、水を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行って、重量累積値50%における粒子径が250 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が600 μ m以下である粒状物を調製した。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型することにより錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【0099】

【表11】

表11

成 分		重量(mg)
粒状物	原薬	1
	乳糖	70
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
外部添加剤	結晶セルロース	15
	ステアリン酸マグネシウム	1
	軽質無水ケイ酸	0.5
合 計		100

【0100】

実施例2

表12に示す処方に従って、1錠あたり原薬(前記試験例1-5で用いたもの)

を0.1mgの割合で含有する錠剤を得た。粒状物の調製に際し、ハンマーミルを用いて原薬を予め乳糖と混合粉碎し、これに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースを加え、攪拌下、水を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行って、重量累積値50%における粒子径が250 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が600 μ m以下である粒状物を調製した。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型することにより錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【0101】

【表12】

表12

成 分		重量(mg)
粒状物	原薬	1
	乳糖	35.3
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.25
外部 添加剤	結晶セルロース	7.5
	ステアリン酸マグネシウム	0.5
	軽質無水ケイ酸	0.25
合計		50

【0102】

実施例3

表13に示す処方に従って、1錠あたり原薬(前記試験例1-5で用いたもの)を0.05mgの割合で含有する錠剤を得た。粒状物の調製に際し、ハンマーミ

ルを用いて原薬を予め乳糖と混合粉碎し、これに低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースを加え、攪拌下、水を添加して造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行って、重量累積値50%における粒子径が250 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が600 μ m以下である粒状物を調製した。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型することにより錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【0103】

【表13】

表13

成 分		重量(mg)
粒状物	原薬	0.05
	乳糖	17.7
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.625
外部添加剤	結晶セルロース	3.75
	ステアリン酸マグネシウム	0.25
	軽質無水ケイ酸	0.125
合 計		25

【0104】

実施例4

表14に示す処方に従って、1錠あたり原薬(前記試験例1-3で用いたもの)を0.2mgの割合で含有する錠剤を得た。原薬、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、攪拌下、水を添加し

て造粒物(練合造粒法)とした後、乾燥、整粒を行って、重量累積値5.0%における粒子径が350 μ m以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が1000 μ m以下である粒状物を調製した。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮成型することにより錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【0105】

【表14】

表14

成 分		重量(mg)
粒状物	原薬	0.2
	乳糖	70.8
	低置換度ヒト [*] ロキシブ [*] ロピ [*] ルセルロース	10
	ヒト [*] ロキシブ [*] ロピ [*] ルセルロース	2.5
外部添加剤	結晶セルロース	15
	ステアリン酸マグ [*] ネシウム	1
	軽質無水ケイ酸	0.5
合 計		100

【0106】

実施例5

表15に示す処方に従って、原薬(前記試験例1-4で用いたもの)、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を噴霧して造粒物(流動層造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い、粒状物とした。この粒状物に、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸を混合し、圧縮成型することにより、1錠当たり原薬を0.5mg含有する錠剤を

得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【 0 1 0 7 】

【 表 1 5 】

表 1 5

成 分		重量(mg)
粒状物	原薬	0.5
	乳糖	84.7
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12
	ヒドロキシプロピルセルロース	3
外部添加物	結晶セルロース	18
	ステアリン酸マグネシウム	1.2
	軽質無水ケイ酸	0.6
合 計		120

【 0 1 0 8 】

実施例 6

表 1 6 に示す処方に従って、原薬(前記試験例 1 - 4 で用いたもの)、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を噴霧して造粒物(流動層造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い、粒状物とした。この粒状物に、外部添加剤粒状物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸を混合し、圧縮成型することにより、1錠当たり原薬を0.5mg含有する錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【 0 1 0 9 】

【 表 1 6 】

表 1 6

成分		重量(mg)
粒状物	原薬	0.5
	乳糖	169.39
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	24
	ヒドロキシプロピルセルロース	6
外部添加物	結晶セルロース	36
	ステアリン酸マグネシウム	2.4
	軽質無水ケイ酸	1.2
合計		240

【 0 1 1 0 】

実施例 7

表 1 7 に示す処方に従って、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を噴霧して造粒物(流動層造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い、外部添加剤粒状物を得た。

【 0 1 1 1 】

【 表 1 7 】

表 1 7

成 分		重量(mg)
外部添加剤 粒状物	乳糖	71
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
合計		83.5

【 0 1 1 2 】

表 1 8 に示す処方に従って、原薬(前記試験例 1 - 4 で用いたもの)、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を噴霧して造粒物(流動層造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い、粒状物とした。この粒状物に、前述の表 1 7 に示す処方に従って得た外部添加剤粒状物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸を混合し、圧縮成型することにより、1錠当たり原薬を 0.1 mg 含有する錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ錠剤からの原薬の溶出が速やかであった。

【 0 1 1 3 】

【表 1 8】

表 1 8

成 分		重量(m g)
粒状物	原薬	0.1
	乳糖	35.4
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.25
外部添加物	外部添加剤粒状物	58.45
	結晶セルロース	18
	ステアリン酸マグネシウム	1.2
	軽質無水ケイ酸	0.6
合 計		120

【 0 1 1 4 】

実施例 8

表 1 9 に示す処方に従って、原薬(前記試験例 1 - 4 で用いたもの)、乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの混合粉末に、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した溶液を噴霧して造粒物(流動層造粒法)とした後、乾燥、整粒を行い、粒状物とした。この粒状物に、外部添加剤粒状物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸を混合し、圧縮成型することにより、1錠当たり原薬を0.2 mg含有する錠剤を得た。この錠剤は製剤の大きさが適当であり、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ原薬の溶出が速やかであった。

【 0 1 1 5 】

【表 1 9】

表19

成 分		重量(mg)
粒状物	原薬	0.2
	乳糖	70.8
	低置換度ヒト・ロキソ・ロビ・ルセルロース	10
	ヒト・ロキソ・ロビ・ルセルロース	2.5
外部添加物	外部添加剤粒状物	167
	結晶セルロース	45
	ステアリン酸マグネシウム	3
	軽質無水ケイ酸	1.5
合 計		300

【0116】

産業上の利用可能性

本発明の、重量累積値50%における粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下で、かつ重量累積値95%における粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下である化合物A結晶(本発明の原薬)は、製剤原料として有用である。本発明の原薬は、アドレナリン受容体選択性に優れ、強い β_2 アドレナリン受容体刺激作用を有するので、肥満症や糖尿病の予防及び治療剤として有用である。本発明の原薬を含んでなる製剤は、製剤の大きさ(容積)、原薬含有量の均一性および安定性が確保され、かつ原薬の溶出が速やかであることを特徴とする、優れた製剤である。

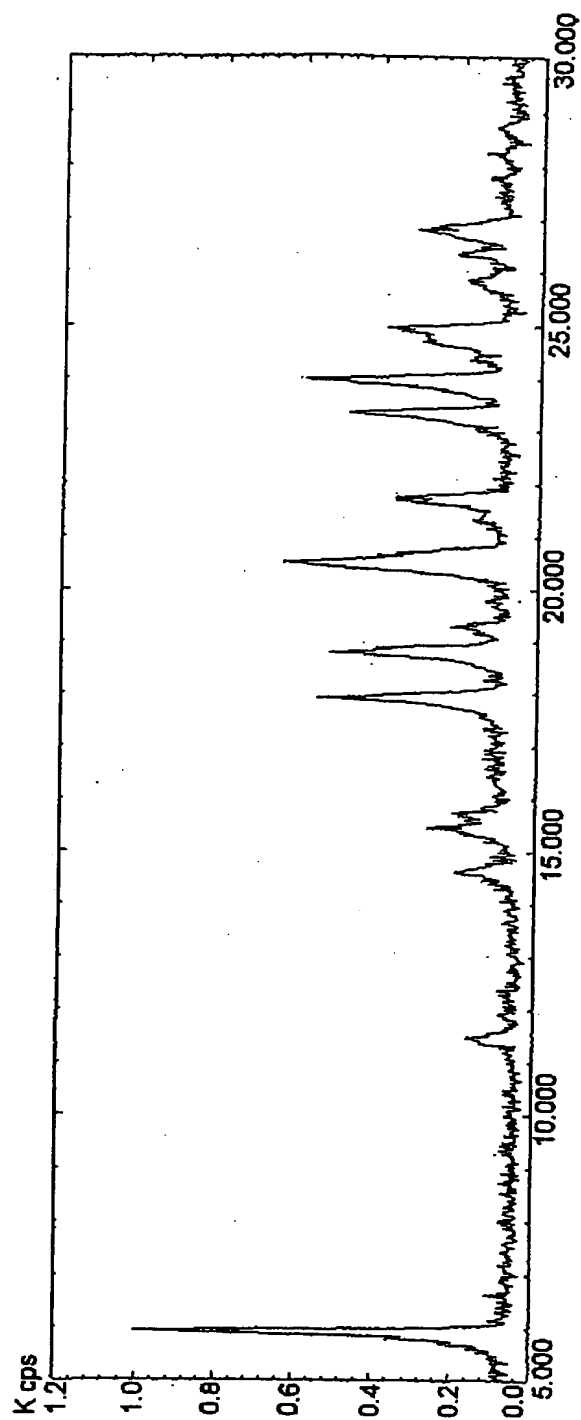
【図面の簡単な説明】

【図1】 製造例1で得られた化合物A I型結晶の粉末X線回折図である。

【図2】 製造例2で得られた化合物A II型結晶の粉末X線回折図である。

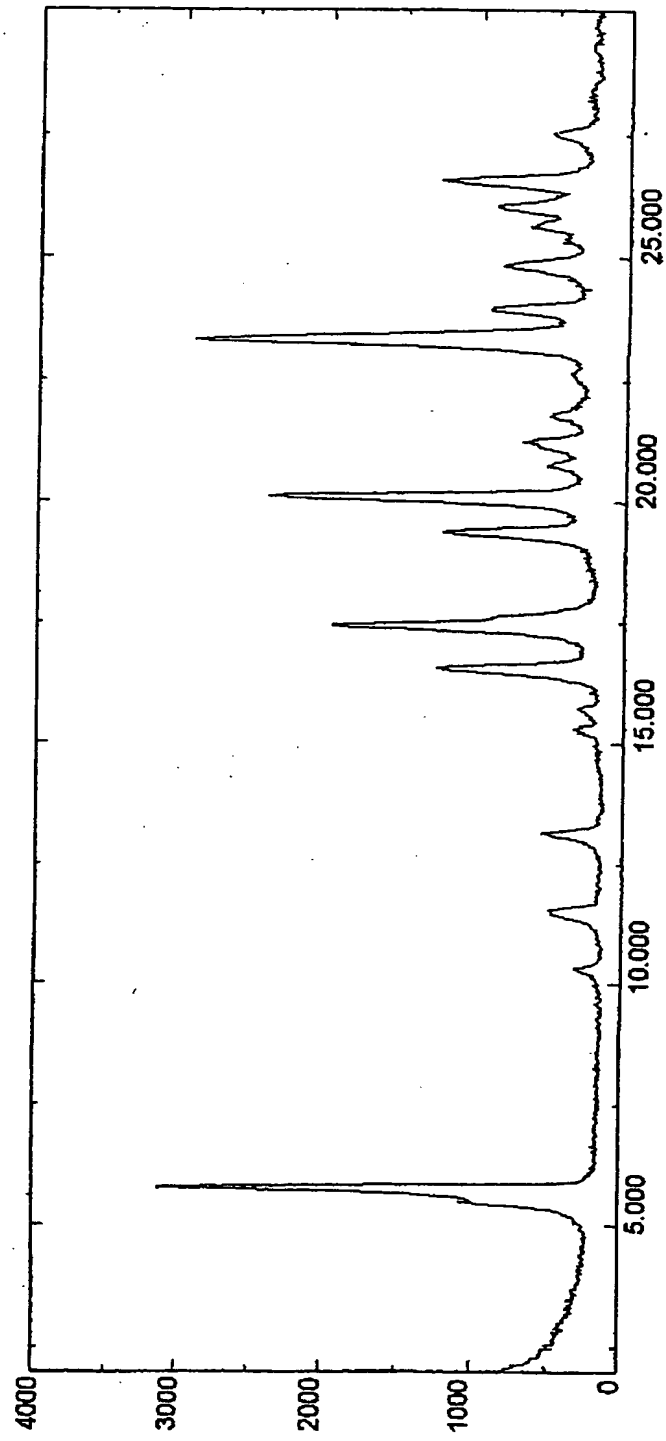
【 図 1 】

FIG. 1



【 図 2 】

FIG. 2



【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP 00/08283		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/16 A61K31/404 A61P3/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 17, 25 October 1999 (1999-10-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 228647a, KATO,SHIRO ET AL.: "Preparation of optically active indoles and their intermediates as antidiabetics and antiobesity agents." XP002169913 abstract & JP 11 255743 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 September 1999 (1999-09-21)	1,16,17
A	EP 0 801 059 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 October 1997 (1997-10-15) cited in the application page 25, line 34 - line 35; example 4	1,16,17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 June 2001		Date of mailing of the international search report 28/06/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3018		Authorized officer Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 00/08283

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 11255743 A	21-09-1999	NONE	
EP 801059 A	15-10-1997	AU 688165 B	05-03-1998
		AU 3936695 A	19-06-1996
		BR 9509827 A	30-09-1997
		CZ 9701655 A	12-11-1997
		FI 972275 A	29-06-1997
		JP 3100165 B	16-10-2000
		NO 972427 A	28-07-1997
		NZ 295749 A	27-05-1998
		PL 320461 A	29-09-1997
		RU 2137759 C	20-09-1999
		SK 65697 A	14-01-1998
		US 5817689 A	06-10-1998
		CA 2206307 A	06-06-1996
		CN 1174549 A	25-02-1998
		HU 77308 A	30-03-1998
		IL 116178 A	26-07-2000
		NO 9616938 A	06-06-1996
		ZA 9510130 A	11-06-1996

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーム(参考)
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, R U, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72) 発明者 賀登 志朗 大阪府堺市家原寺町2丁目6-18			
(72) 発明者 原田 博史 大阪府吹田市南金田1丁目8-25-703			
(72) 発明者 藤井 昭仁 奈良県生駒市真弓南1丁目6-20			
(72) 発明者 小田井 修 大阪府枚方市藤田町15-8			
(72) 発明者 川島 和 大阪府大阪市都島区友浜町1丁目5-10-708			
Fターム(参考) 4C076 AA31 AA37 CC21 CC29 4C086 AA01 AA04 BC13 MA09 MA10 MA35 MA41 MA52 NA14 ZA70 ZC02 ZC35 4C204 CB03 DB13 EB02 FB01 GB25			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.